

**PRIORITY
DOCUMENT**
SUBMITTED OR TRANSMITTED IN
COMPLIANCE WITH RULE 17.1(a) OR (b)

100/1103 / 000002
22 APR 2004 (22-04-2004)

REPUBLIKA HRVATSKA
DRŽAVNI ZAVOD ZA INTELJEKTUALNO VLASNIŠTVO

REC'D 05 MAY 2004

WIPO

PCT

SVJEDODŽBA O PRAVU PRVENSTVA PRIORITY CERTIFICATE

Državnom zavodu za intelektualno vlasništvo podnesena je prijava patenta s podacima kako slijedi:
The State Intellectual Property Office received the patent application containing the following indications:

(71) Ime(na) podnositelja prijave ili tvrtka i sjedište: / *Name(s) of applicants:*

Pliva d.d.
Ulica grada Vukovara 49
10000 Zagreb, HR

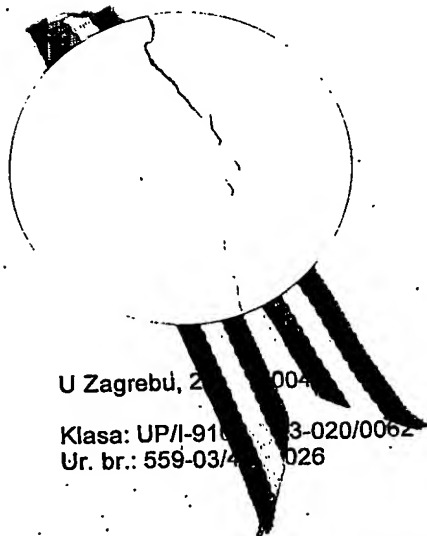
(22) Datum podnošenja prijave patenta: / *Date(s) of filing of the application(s):* 12.12.2002.

(21) Broj prijave patenta: / *Number(s) assigned to the application:* P20020991A

(54) Naziv izuma: / *Title of the invention:*

N" SUPSTITUIRANI 9a-N-(N'-KARBAMOIL- γ -AMINOPROPIL), 9a-N-(N'-
TIOKARBAMOIL- γ -AMINOPROPIL), 9a-N-[N'-(β -CIJANOETIL)-N'-KARBAMOIL- γ -
AMINOPROPIL] I 9a-N-[N'-(β -CIJANOETIL)-N'-TIOKARBAMOIL- γ -AMINOPROPIL]
DERIVATI 9-DEOKSO-9-DIHIDRO-9a-AZA-9a-HOMOERITROMICINA A I 5-O-DESO

Ovime se potvrđuje da su navedeni podaci kao i prilog istovjetni s izvornikom.
This is to certify that the enclosed data are identical to the original.



Pomoćnik ravnatelja:
Ivan Sugja, dipl. ing.

Ivan Sugja

U Zagrebu, 22. 04. 2004.

Klasa: UP/I-910/03-020/0062
Ur. br.: 559-03/4-026

REPUBLIC OF CROATIA
STATE INTELLECTUAL PROPERTY OFFICE

N'' SUPSTITUIRANI 9a-N-(N'-KARBAMOIL- γ -AMINOPROPIL), 9a-N-(N'-TIOKARBAMOIL- γ -AMINOPROPIL), 9a-N-[N'-(β -CIJANOETIL)-N'-KARBAMOIL- γ -AMINOPROPIL] I 9a-N-[N'-(β -CIJANOETIL)-N'-TIOKARBAMOIL- γ -AMINOPROPIL] DERIVATI 9-DEOKSO-9-DIHIDRO-9a-AZA-9a-HOMOERITROMICINA A I 5-O-DESOZAMINIL-9-DEOKSO-9-DIHIDRO-9a-AZA-9a-HOMOERITRONOLIDA A

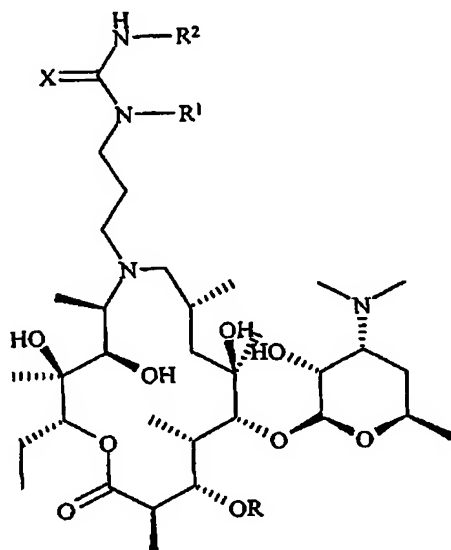
OPIS IZUMA

Oblast tehnike u koju izum spada

Int. Cl. C 07 H 17/08, A 61 K 31/71

Tehnički problem

Izum se odnosi na N'' supstituirane 9a-N-(N'-karbamoil- γ -aminopropil), 9a-N-(N'-tiokarbamoil- γ -aminopropil), 9a-N-[N'-(β -cijanoetil)-N'-karbamoil- γ -aminopropil] i 9a-N-[N'-(β -cijanoetil)-N'-tiokarbamoil- γ -aminopropil] derivate 9-deokso-9-dihidro-9a-aza-9a-homoeritromicina A i 5-O-desozaminil-9-deokso-9-dihidro-9a-aza-9a-homoeritronolida A opće formule 1,



1

u kojoj R ima značenje H ili kladinozilnog ostatka, R¹ ima značenje H ili β -cijanoetilnog ostatka, R² ima značenje izopropilnog, 1-naftilnog, 2-naftilnog, benzilnog, 2-(trifluormetil)fenilnog, 3-fenilpropilnog, β -feniletilnog, etoksikarbonilmetilnog, 1-(1-naftil)etilnog, 3,4,5-trimetoksifenilnog i 2,4-diklorfenilnog ostatka, a X ima značenje O ili S, na njihove farmaceutski prihvatljive adicione soli s anorganskim ili organskim kiselinama, na postupak za njihovo dobivanje, na postupak za pripremu farmaceutskih kompozicija i uporabu dobivenih farmaceutskih kompozicija u tretiranju bolesti.

Stanje tehnike

Eritromicin A je makrolidni antibiotik čiju strukturu karakterizira 14-člani makrolaktonski prsten s karbonilnom grupom u C-9 položaju. Otkrio ga je McGuire 1952. godine [*Antibiot. Chemother.*, 2 (1952) 281], pa se već više od 40 godina smatra sigurnim i djelotvornim antimikrobnim sredstvom u liječenju bolesti izazvanih gram-pozitivnim i nekim gram-negativnim mikroorganizmima. Međutim, u kiselj sredini lako prelazi u anhidroeritromicin A, inaktivni spirociklizacija aglikonskog prstena eritromicina A uspješno inhibira kemijskom transformacijom C-9 ketona, odnosno hidroksilnih skupina u C-6 i/ili C-12 položaju. Oksimiranjem C-9 ketona [S. Đokić i sur., *Tetrahedron Lett.* 1967: 1945], a zatim modifikacijom dobivenog 35 9(E)-oksima u 9-[O-(2-metoksietoksi)metiloksim]eritromicina A (ROKSITROMICIN) [G. S. Ambrieres, Fr. pat. 2,473,525 od 1981] ili 9(S)-eritromicilamina [R. S. Egan i sur., *J. Org. Chem.* 39 (1974) 2492], odnosno njegova kompleksnijeg oksazinskog derivata, 9-deokso-11-{imino-[2-(2-metoksietoksi)-etiliden]oksi}-9,8S)eritromicina A (DIRITROMICIN) [P. Lugar i sur., *J. Crist. Mol. Struci.* 9 (1979) 329], sintetizirani su novi polusintetski makrolidi, čija je osnovna karakteristika uz veći stabilitet u kiselj sredini,

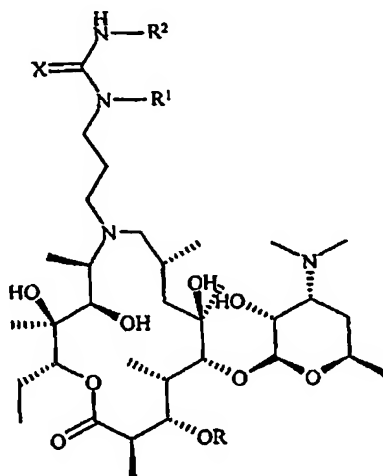
bolja farmakokinetika i dug biološki poluživot u odnosu na matični antibiotik, eritromicin A. Treći put za modifikaciju C-9 ketona koristi Beckmannovo pregrađivanje 9(E)-oksima i redukciju dobivenog imino etera [G. Kobrehel i sur., US pat. 4,328,334 od 1982.] u 11-aza-10-deokso-10-dihidroeritromicin A (9-deokso-9-dihidro-9a-aza-9a-homoeritromicin A) uz proširenje 14-članog ketolaktonskog u 15-člani azalaktonski prsten. Reduktivnim N-metiliranjem 9a-amino grupe po Eschweiler-Clarkovom postupku [G. Kobrehel i sur., 45 BE pat. 892,397 od 1982.] ili preliminarnom zaštitom amino grupe prevođenjem u odgovarajuće N-oksido, a zatim alkiliranjem i redukcijom [G. M. Bright i sur., US pat., 4,474,768 od 1984.], sintetiziranje N-metil-11-aza-10-deokso-10-dihidroeritromicin A (9-deokso-9-dihidro-9a-metil-9a-aza-9a-homoeritromicin A, AZITROMICIN), prototip azalidnih antibiotika, kojeg uz širok antimikrobni spektar, uključujući gram-negativne bakterije i intracelularne mikroorganizme, karakterizira specifičan mehanizam transporta do mjesta 50 primjene, dug biološki poluživot te kratko vrijeme terapije. U EP 0 316 128 [G. M. Bright i sur.] opisani su novi 9a-alil i 9a-propargil derivati 9-deokso-9-dihidro-9a-aza-9a-homoeritromicina A, a u US pat. 4,492,688 od 1985. [G. M. Bright] sinteze i antibakterijska aktivnost odgovarajućih cikličkih etera. Nadalje opisani su sinteza i spektar djelovanja novih 9a, 11-cikličkih karbamata 9-deokso-9-dihidro-9a-aza-11-deoksi-9a-homoeritromicina A i njihovih O-metil-derivata [G. Kobrehel i sur., *J. Antibiot.* 46 (1993) 1239-1245].

Prema poznatom i utvrđenom stanju tehnike N" supstituirani 9a-N-(N'-karbamoil- γ -aminopropil), 9a-N-(N'-tiokarbamoil- γ -aminopropil), 9a-N-[N'-(β -cijanoetil)-N'-karbamoil- γ -aminopropil] i 9a-N-[N'-(β -cijanoetil)-N'-tiokarbamoil- γ -amino-propil] derivati 9-deokso-9-dihidro-9a-aza-9a-homoeritromicina A i 5-O-60-desozaminil-9-deokso-9-dihidro-9a-aza-9a-homoeritronolida A i njihove farmaceutski prihvatljive adicione soli s anorganskim ili organskim kiselinama, postupak za njihovo dobivanje, te metode pripreme i upotrebe kao farmaceutskih preparata, nisu do danas opisani.

Ustanovljeno je, što predstavlja predmet ovog izuma, da se N" supstituirani 9a-N-(N'-karbamoil- γ -65 -aminopropil), 9a-N-(N'-tiokarbamoil- γ -aminopropil), 9a-N-[N'-(β -cijanoetil)-N'-karbamoil- γ -aminopropil] i 9a-N-[N'-(β -cijanoetil)-N'-tiokarbamoil- γ -aminopropil] derivati 9-deokso-9-dihidro-9a-aza-9a-homo-eritromicina A i 5-O-desozaminil-9-deokso-9-dihidro-9a-aza-9a-homoeritronolida A, novi polusintetski makrolidni antibiotici iz reda azalida i njihove farmaceutski prihvatljive adicione soli s anorganskim i organskim kiselinama, mogu pripremiti reakcijom 9a-N-(γ -aminopropil) i 9a-N-[N'-(β -cijanoetil)- γ -aminopropil] derivata 9-deokso-9-dihidro-9a-aza-9a-homoeritromicina A i 5-O-desozaminil-9-deokso-9-dihidro-9a-aza-9a-homoeritronolida A s izocijanalima ili izotocijanatima, odnosno po potrebi reakcijom dobivenih N" supstituiranih 9a-N-(N'-karbamoil- γ -aminopropil), 9a-N-(N'-tiokarbamoil- γ -aminopropil), 9a-N-[N'-(β -cijanoetil)-N'-karbamoil- γ -aminopropil] i 9a-N-[N'-(β -cijanoetil)-N'-tiokarbamoil- γ -aminopropil] derivata 9-deokso-9-dihidro-9a-aza-9a-homoeritromicina A i 5-O-desozaminil-9-deokso-9-dihidro-9a-aza-9a-homoeritronolida A s organskim i anorganskim kiselinama.

Opis tehničkog problema

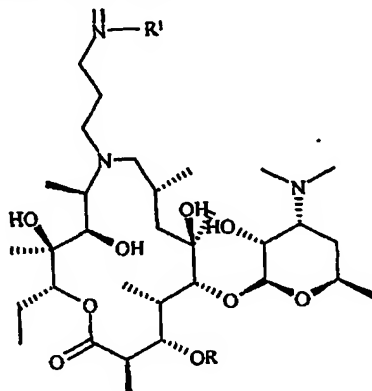
Nađeno je da se novi N" supstituirani 9a-N-(N'-karbamoil- γ -aminopropil), 9a-N-(N'-tiokarbamoil- γ -aminopropil), 9a-N-[N'-(β -cijanoetil)-N'-karbamoil- γ -aminopropil] i 9a-N-[N'-(β -cijanoetil)-N'-tiokarbamoil- γ -aminopropil] derivati 9-deokso-9-dihidro-9a-aza-9a-homoeritromicina A i 5-O-desozaminil-9-deokso-9-dihidro-9a-aza-9a-homoeritronolida A opće formule 1,



1

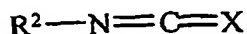
u kojoj R ima značenje H ili kladinozilnog ostatka, R¹ ima značenje H ili β -cijanoetilnog ostatka, R² ima značenje izopropilnog, 1-naftilnog, 2-naftilnog, benzilnog, 2-(trifluorometil)fenilnog, 3-fenilpropilnog, β -feniletilnog, etoksi-karbonilmetilnog, 1-(1-naftil)etilnog, 3,4,5-trimetoksifenilnog i 2,4-diklorfenilnog ostatka, a X ima značenje O ili S i

njihove prihvatljive adicione soli s anorganskim ili organskim kiselinama, mogu pripraviti reakcijom 9a-N-(γ -aminopropil) i 9a-N-[N'-(β -cijanoetil)- γ -aminopropil] derivata 9-deokso-9-dihidro-9a-aza-9a-homoeritromicina A i 5-O-desozaminil-9-deokso-9a-aza-9a-homoeritronolida A opće formule 2,



2

gdje R ima značenje H ili kladinozilnog ostatka, a R¹ ima značenje H ili β -cijanoetilnog ostatka, s izocijanatima ili izotiocijanatima opće formule 3,



3

u kojoj R² i X imaju prije navedeno značenje, u toluenu, ksilenu ili nekom drugom aprotičnom otapalu, pri temperaturi od 0° do 110°C.

Farmaceutski prihvatljive adicione soli, koje su također predmet ovog izuma, dobivaju se reakcijom N'' supstituiranih 9a-N-(N'-karbamoil- γ -aminopropil), 9a-N-(N'-tiokarbamoil- γ -aminopropil), 9a-N-[N'-(β -cijanoetil)-N'-karbamoil- γ -aminopropil] i 9a-N-[N'-(β -cijanoetil)-N'-tiokarbamoil- γ -aminopropil] derivata 9-deokso-9-dihidro-9a-aza-9a-homoeritromicina A i 5-O-desozaminil-9-deokso-9-dihidro-9a-aza-9a-homoeritronolida A s najmanje ekvimolarnom količinom odgovarajuće anorganske ili organske kiseline, kao što su klorovodična, jodovodična, sumporna, fosforna, octena, trifluorocetna, propionska, benzojeva, benzensulfonska, metansulfonska, benzilsulfonska, stearinska, palmitinska, jantarna, etiljantarna, laktobionska, oksalna, salicilna i slične kiseline, reakcijom u inertnom otapalu. Adicione se soli izoliraju otparavanjem otapala ili alternativno, filtracijom nakon spontanog taloženja, ili taloženjem dodatkom nepolarnog kootapala.

N'' Supstituirani 9a-N-(N'-karbamoil- γ -aminopropil), 9a-N-(N'-tiokarbamoil- γ -aminopropil), 9a-N-[N'-(β -cijanoetil)-N'-karbamoil- γ -aminopropil] i 9a-N-[N'-(β -cijanoetil)-N'-tiokarbamoil- γ -aminopropil] derivati 9-deokso-9-dihidro-9a-aza-9a-homoeritromicina A i 5-O-desozaminil-9-deokso-9-dihidro-9a-aza-9a-homoeritronolida A opće formule 1 i njihove farmaceutski prihvatljive adicione soli s anorganskim ili organskim kiselinama posjeduju antibakterijsku *in vitro* aktivnost.

Minimalna inhibitorna koncentracija (MIK; mg/l), kao pokazatelj antimikrobne aktivnosti spojeva *in vitro*, određena je metodom dilucije na mikrotitarskim pločama, prema preporučenim protokolima National Committee for Clinical Laboratory Standards (NCCLS, M7-A2). Spojevi su testirani u rasponu koncentracija od 64 do 0,125 mg/l.

Spojevi su testirani na grupi gram negativnih sojeva (*H. influenzae*, *E. coli*, *E. faecalis*, *M. catarrhalis*) i gram pozitivnih sojeva (*S. aureus*, *S. pyogenes*, *S. pneumoniae*).

TABLICA 1. Anti bakterijska *in vitro* aktivnost novih N'' supstituiranih 9a-N-(N'-karbamoil- γ -aminopropil), 9a-N-(N'-tiokarbamoil- γ -aminopropil) derivata 9-deokso-9-dihidro-9a-aza-9a-homoeritromicina A izražena MIK vrijednostima u usporedbi s eritromicinom A (Er).

Test organizam	MIK µg/ml													
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12*	Er	
Spoj iz primjera	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12*	Er	
<i>S. aureus</i> ATCC 13709	2	0.5	0.5	2	2	2	1	1	8	16	4	8	<0.125	
<i>S. pneumoniae</i>	<0.125	<0.125	<0.125	<0.125	<0.125	<0.125	<0.125	<0.125	<0.125	8	<0.125	16	<0.125	
<i>S. pyogenes</i>	<0.125	<0.125	<0.125	<0.125	<0.125	<0.125	<0.125	<0.125	<0.125	<0.125	<0.125	<0.125	0.25	
<i>S. pyogenes</i> iMLS	8	2	4	2	4	8	4	4	16	8	32	2	>64	
<i>S. pyogenes</i> IVI	32	4	8	4	4	32	8	8	64	16	64	8	8	
<i>M. catarrhalis</i> ATCC 23246	0.5	0.25	1	1	2	8	1	1	4	4	16	0.5	-	
<i>H. influenzae</i> ATCC 49247	32	1	2	2	2	16	2	2	32	2	16	2	2	
<i>E. faecalis</i> ATCC 29212	32	4	16	8	4	64	16	16	>64	16	>64	8	1	
<i>E. coli</i> ATCC 25922	16	8	16	16	8	32	16	32	>64	64	>64	32	32	

TABLICA 2. Antibakterijska *in vitro* aktivnost novih N" supstituiranih 9a-N-[N'-(β-cijanoetil)-N'-karbamoil-γ-aminopropil] i 9a-N-[N'-(β-cijanoetil)-N'-tiokarbamoil-γ-aminopropil] derivati 9-deokso-9-dihidro-9a-aza-9a-homoeritromicina A izražena MIK vrijednostima u usporedbi s eritromicinom A (Er).

Test organizam	MIK Dg/ml												
Spoj iz primjera	27	28	29	30	31	32	33	34	36	37	38	39*	Er
<i>S. aureu</i> ATCC 13709	4	1	2	1	4	4	1	1	2	4	1	1	<0.125
<i>S. pneumoniae</i> ATCC	<0.125	<0.125	<0.125	<0.125	<0.125	<0.125	<0.125	<0.125	<0.125	<0.125	<0.125	<0.12	<0.125
<i>S. pyogenes</i> ATCC	<0.125	<0.125	<0.125	<0.125	<0.125	<0.125	<0.12	<0.125	<0.125	<0.125	<0.125	<0.125	0.25
<i>S. pyogenes</i> iMLS	32	8	16	16	32	64	8	8	8	32	8	8	>64
<i>S. pyogenes</i> M	32	8	8	84	-	16	<0.125	0.125	8	8	8	8	8
<i>M. catarrhalis</i> ATCC 23246	0.5	0.5	0.5	1	8	8	4	2	0.5	0.5	0.5	0.5	-
<i>H. influenzae</i> ATCC 49247	4	4	4	8	8	8	4	4	2	4	2	4	2
<i>E. faecalis</i> ATCC 292 12	16	4	8	16	32	16	32	16	32	16	16	8	1
<i>E. coli</i> ATCC 25922	16	4	8	16	64	16	32	16	32	16	16	8	32

Iz tablica 1 i 2 vidljivo je da su standardni sojevi osjetljivi na novosintetizirane spojeve opće formule 1. Prema tome, mogu se koristiti kao terapijska sredstva u liječenju infektivnih bolesti u ljudi, odnosno životinja, naročito sisavaca, uzrokovanih širokim spektrom gram pozitivnih i gram negativnih bakterija odnosno općenito patogenih mikroorganizama koji su osjetljivi na spojeve opće formule 1. U tu se svrhu gore navedeni spojevi, odnosno njihove farmaceutski prihvatljive soli s kiselinama mogu primijeniti oralno u uobičajenim dozama od 0,5 mg/kg tjelesne težine po danu do oko 250 mg/kg/dan, najpogodnije 5-50 mg/kg/dan, odnosno parenteralno u obliku subkutanij i intramuskularnih injekcija.

Postupak pripreme N" supstituiranih 9a-N-(N'-karbamoil-γ-aminopropil), 9a-N-(N'-tiokarbamoil-γ-aminopropil), 9a-N-[N'-(β-cijanoetil)-N'-karbamoil-γ-aminopropil] i 9a-N-[N'-(β-cijanoetil)-N'-tiokarbamoil-γ-aminopropil] derivati 9-deokso-9-dihidro-9a-aza-9a-homoeritromicina A i 5-O-desozaminil-9-deokso-9-dihidro-9a-aza-9a-homoeritronolida A, koji su predmet ovog izuma, ilustriran je sljedećim primjerima, koji ni u čemu ne ograničavaju širinu ovog izuma.

Primjer 1

9-Deokso-9-dihidro-9a-N-[N'-izopropilkarbamoil-γ-aminopropil]-9a-aza-9a-homoeritromicin A

U 10,0 ml toluena otopi se 1,00 g (1,26 mmol) 9-deokso-9-dihidro-9a-aza-9a-N-(γ-aminopropil)-9a-homoeritromicina A, te se doda pri sobnoj temperaturi 0,1 g (1,3 mmol) izopropilizocijanata. Nakon 30 minuta miješanja reakcijske smjese pri istoj temperaturi, odsiše se izlučeni kristali sirovog produkta. Čisti 9-deokso-9-dihidro-9a-N-[N'-izopropilkarbamoil-γ-aminopropil]-9a-aza-9a-homoeritromicina A dobije se kromatografijom izlučenih kristala preko stupca silikagela u sistemu otapala metilen-klorid : metanol: amonijak = 90 : 9 : 1,5. MS (ES⁺) m/z = 877.

Primjer 2**9-Deokso-9-dihidro-9a-N-[N'-(1-naftil)karbamoil- γ -aminopropil]-9a-aza-9a-homoeritromicin A**

U 10,0 ml toluena otopi se 1,00 g (1,26 mmol) 9-deokso-9-dihidro-9a-aza-9a-N-(γ -aminopropil)-9a-homoeritromicina A, te se pri sobnoj temperaturi doda 0,22 g (1,26 mmol) 1-naftilizocijanata. Nakon 30 minuta miješanja reakcijske smjese pri istoj temperaturi, odsiše se izlučeni kristali sirovog produkta. Čisti 9-deokso-9-dihidro-9a-N-[N'-(1-naftil)karbamoil- γ -aminopropil]-9a-aza-9a-homoeritromicina A dobije se kromatografijom izlučenih kristala preko stupca silikagela u sistemu otapala metilen-klorid : metanol : amonijak = 90 : 9 : 1,5. MS(ES^+) m/z = 961.

Primjer 3**9-Deokso-9-dihidro-9a-N-[N'-benzilkarbamoil- γ -aminopropil]-9a-aza-9a-homoeritromicin A**

U 10,0 ml toluena otopi se 1,00 g (1,26 mmol) 9-deokso-9-dihidro-9a-aza-9a-N-(γ -aminopropil)-9a-homoeritromicina A, te se doda 0,17 g (1,3 mmol) benzilzocijanta pri temperaturi od 0° do 5°C. Nakon 30 minuta miješanja reakcijske smjese pri istoj temperaturi, odsiše se izlučeni kristali sirovog produkta. Izolacija čistog 9-deokso-9-dihidro-9a-N-[N'-benzilkarbamoil- γ -aminopropil]-9a-aza-9a-homoeritromicina A provodi se kromatografijom izlučenih kristala preko stupca silikagela u sistemu otapala metilen-klorid : metanol : amonijak = 90:9: 1,5. MS (ES^+) m/z = 925.

Primjer 4**9-Deokso-9-dihidro-9a-N-[N'-benziltiokarbamoil- γ -aminopropil]-9a-aza-9a-homoeritromicin A**

U 10,0 ml toluena otopi se 1,00 g (1,26 mmol) 9-deokso-9-dihidro-9a-aza-9a-N-(γ -aminopropil)-9a-homoeritromicina A, te se dokapa 0,17 g (1,3 mmol) benzilzocijanta pri sobnoj temperaturi. Nakon 30 minuta miješanja reakcijske smjese pri istoj temperaturi, odsiše se izlučeni kristali sirovog produkta. Izolacija čistog 9-deokso-9-dihidro-9a-N-[N'-benziltiokarbamoil- γ -aminopropil]-9a-aza-9a-homoeritromicina A provodi se kromatografijom preko stupca silikagela u sistemu otapala metilen-klorid : metanol : amonijak = 90 : 9 : 1,5. MS(ES^+) m/z = 941.

Primjer 5**9-Deokso-9-dihidro-9a-N-[N'-(1-naftil)tiokarbamoil- γ -aminopropil]-9a-aza-9a-homoeritromicin A**

U 10,0 ml toluena otopi se 1,00 g (1,26 mmol) 9-deokso-9-dihidro-9a-aza-9a-N-(γ -aminopropil)-9a-homoeritromicina A, te se pri sobnoj temperaturi doda 0,17 g (1,3 mmol) 1-naftilizocijanata. Nakon 30 minuta miješanja reakcijske smjese pri istoj temperaturi, odsiše se izlučeni kristali sirovog produkta. Izolacija čistog 9-deokso-9-dihidro-9a-N-[N'-(1-naftil)tiokarbamoil- γ -aminopropil]-9a-aza-9a-homoeritromicina A provodi se kromatografijom preko stupca silikagela u sistemu otapala metilen-klorid : metanol : amonijak = 90 : 9 : 1,5. MS (ES^+) m/z = 977.

Primjer 6**9-Deokso-9-dihidro-9a-N-[N'-(2-trifluormetilfenil)karbamoil- γ -aminopropil]-9a-aza-9a-homoeritromicin A**

U 10,0 ml toluena otopi se 1,00 g (1,26 mmol) 9-deokso-9-dihidro-9a-aza-9a-N-(γ -aminopropil)-9a-homoeritromicina A, te se pri sobnoj temperaturi doda 0,24 g (1,3 mmol) 2-(trifluormetil)fenilizocijanata. Nakon 30 minuta miješanja reakcijske smjese pri istoj temperaturi, odsiše se izlučeni kristali sirovog produkta. Izolacija čistog 9-deokso-9-dihidro-9a-N-[N'-(2-trifluormetilfenil)karbamoil- γ -aminopropil]-9a-aza-9a-homoeritromicina A provodi se kromatografijom preko stupca silikagela u sistemu otapala metilen-klorid : metanol : amonijak = 90:9: 1,5. MS (ES^+) m/z = 979.

Primjer 7**9-Deokso-9-dihidro-9a-N-[N'-(3-fenilpropil)tiokarbamoil- γ -aminopropil]-9a-aza-9a-homoeritromicin A**

U 10,0 ml toluena otopi se 1,00 g (1,26 mmol) 9-deokso-9-dihidro-9a-aza-9a-N-(γ -aminopropil)-9a-homoeritromicina A, te se pri sobnoj temperaturi doda 0,22 g (1,3 mmol) 3-fenilpropilizocijanata. Nakon 30 minuta miješanja reakcijske smjese pri istoj temperaturi, odsiše se izlučeni kristali sirovog produkta. Izolacija čistog 9-deokso-9-dihidro-9a-N-[N'-(3-fenilpropil)tiokarbamoil- γ -aminopropil]-9a-aza-9a-homoeritromicina A 230 provodi se kromatografijom preko stupca silikagela u sistemu otapala metilen-klorid : metanol : amonijak = 90 : 9: 1,5. MS (ES^+) m/z = 969.

Primjer 8**9-Deokso-9-dihidro-9a-N-[N'-(β -feniletil)tiokarbamoil- γ -aminopropil]-9a-aza-9a-homoeritromicin A**

U 10,0 ml toluena otopi se 1,00 g (1,26 mmol) 9-deokso-9-dihidro-9a-aza-9a-N-(γ -aminopropil)-9a-homoeritromicina A, te se dokapa 0,21 g (1,3 mmol) β -feniletilizocijanta pri sobnoj temperaturi. Nakon 30 minuta miješanja reakcijske smjese pri istoj temperaturi, odsiše se izlučeni kristali sirovog produkta. Izolacija čistog 9-deokso-9-dihidro-9a-N-[N'-

-(β -feniletil)tiokarbamoil- γ -aminopropil]-9a-aza-9a-homoeritromicina A provodi se kromatografijom preko stupca silikagela u sistemu otapala metilen-klorid : metanol : amonijak = 90 : 9:1,5.
MS(ES^+)m/z = 955

Primjer 9**9-Deokso-9-dihidro-9a-N-[N'-(etoksikarbonilmetilkarbamoil- γ -aminopropil)]-9a-aza-9a-homoeritromicin A**

U 10,0 ml toluena otopi se 1,00 g (1,26 mmol) 9-deokso-9-dihidro-9a-aza-9a-N-(γ -aminopropil)-9a-homoeritromicina A, te se dokapa 0,16 g (1,3 mmol) etosikarbonilmetilizocijanta pri temperaturi od 0° do 5°C. Nakon 30 minuta miješanja reakcijske smjese pri istoj temperaturi, odsiše se izlučeni kristali sirovog produkta. Izolacija čistog 9-deokso-9-dihidro-9a-N-[N'-(etoksikarbonilmetilkarbamoil- γ -aminopropil)]-9a-aza-9a-homoeritromicina A provodi se kromatografijom preko stupca silikagela u sistemu otapala metilen-klorid : metanol : amonijak = 90 : 9 : 1,5. MS(ES^+)m/z = 921.

Primjer 10**9-Deokso-9-dihidro-9a-N-[N'-(1-(1-naftil)etil)]karbamoil- γ -aminopropil]-9a-aza-9a-homoeritromicin A**

U 10,0 ml toluena otopi se 1,00 g (1,26 mmol) 9-deokso-9-dihidro-9a-aza-9a-N-(γ -aminopropil)-9a-homoeritromicina A, te se pri sobnoj temperaturi doda 0,25 g (1,3 mmol) 1-(1-naftil)etilizocijanta. Nakon 30 minuta miješanja reakcijske smjese pri istoj temperaturi, odsiše se izlučeni kristali sirovog produkta. Izolacija čistog 9-deokso-9-dihidro-9a-N-[N'-(1-(1-naftil)etil)]karbamoil- γ -aminopropil]-9a-aza-9a-homoeritromicina A provodi se kromatografijom preko stupca silikagela u sistemu otapala metilen-klorid : metanol : amonijak = 90 : 9 : 1,5. MS(ES^+) m/z = 989.

Primjer 11**9-Deokso-9-dihidro-9a-N-[N'-(3,4,5-trimetoksifenil)]karbamoil- γ -aminopropil]-9a-aza-9a-homoeritromicin A**

U 10,0 ml toluena otopi se 1,00 g (1,26 mmol) 9-deokso-9-dihidro-9a-aza-9a-N-(γ -aminopropil)-9a-homoeritromicina A, te se dokapa 0,26 g (1,3 mmol) 3,4,5-trimetoksifenilizocijanat pri temperaturi od 0° do 5°C. Nakon 30 minuta miješanja reakcijske smjese pri istoj temperaturi, odsiše se izlučeni kristali sirovog produkta. Izolacija čistog 9-deokso-9-dihidro-9a-N-[N'-(3,4,5-trimetoksifenil)]karbamoil- γ -aminopropil]-9a-aza-9a-homoeritromicina A provodi se kromatografijom preko stupca silikagela u sistemu otapala metilen-klorid : metanol : amonijak = 90 : 9 : 1,5. MS(ES^+) m/z = 1001.

Primjer 12**9-Deokso-9-dihidro-9a-N-[N'-(2-naftil)]karbamoil- γ -aminopropil]-9a-aza-9a-homoeritromicin A**

U 10,0 ml toluena otopi se 1,00 g (1,26 mmol) 9-deokso-9-dihidro-9a-aza-9a-N-(γ -aminopropil)-9a-homoeritromicina A, te se dokapa 0,23 g (1,3 mmol) 2-naftilizocijanta pri temperaturi od 0° do 5°C. Nakon 30 minuta miješanja reakcijske smjese pri istoj temperaturi, odsiše se izlučeni kristali sirovog produkta. Izolacija čistog 9-deokso-9-dihidro-9a-N-[N'-(2-naftil)]karbamoil- γ -aminopropil]-9a-aza-9a-homoeritromicina A provodi se kromatografijom preko stupca silikagela u sistemu otapala metilen-klorid : metanol : amonijak = 90 : 9 : 1,5. MS(ES^+)m/z = 961.

Primjer 13**9-Deokso-9-dihidro-9a-N-[N'-(2,4-diklorfenil)]karbamoil- γ -aminopropil]-9a-aza-9a-homoeritromicin A**

U 10,0 ml toluena otopi se 1,00 g (1,26 mmol) 9-deokso-9-dihidro-9a-aza-9a-N-(γ -aminopropil)-9a-homoeritromicina A, te se dokapa 0,23 g (1,3 mmol) 2,4-diklorfenilizocijanta pri temperaturi od 0° do 5°C. Nakon 30 minuta miješanja reakcijske smjese pri istoj temperaturi, odsiše se izlučeni kristali sirovog produkta. Izolacija čistog 9-deokso-9-dihidro-9a-N-[N'-(2,4-diklorfenil)]karbamoil- γ -aminopropil]-9a-aza-9a-homoeritromicina A provodi se kromatografijom preko stupca silikagela u sistemu otapala metilen-klorid : metanol : amonijak = 90:9: 1,5. MS(ES^+) m/z = 979.

Primjer 14**5-O-Desozaminil-9-deokso-9-dihidro-9a-N-[N'-(izopropilkarbamoil- γ -aminopropil)]-9a-aza-9a-homoeritronolid A**

U 25 ml toluena otopi se 1,00 g (1,57 mmol) 5-O-desozaminil-9-deokso-9-dihidro-9a-N-(γ -aminopropil)-9a-aza-9a-homoeritronolida A, te se pri sobnoj temperaturi doda oko 0,13 g (1,57 mmol) izopropilzocijanata. Nakon 30 minuta miješanja reakcijske smjese pri istoj temperaturi, odsiše se izlučeni kristali sirovog produkta. Izolacija čistog 5-O-desozaminil-9-deokso-9-dihidro-9a-N-[N'-(izopropilkarbamoil- γ -aminopropil)]-9a-aza-9a-homoeritronolida A provodi se kromatografijom preko stupca silikagela u sistemu otapala metilen-klorid : metanol : amonijak = 90 : 20 : 1,5. MS(ES^+)m/z = 719.

Primjer 15**5-O-Desozaminil-9-deokso-9-dihidro-9a-N-[N'-(1-naftil)karbamoil-γ-aminopropil]-9a-aza-9a-homoeritronolid A**

U 25 ml toluena otopi se 1,00 g (1,57 mmol) 5-O-desozaminil-9-deokso-9-dihidro-9a-N-(γ-aminopropil)-9a-aza-9a-homoeritronolida A, te se pri sobnoj temperaturi doda oko 0,27 g (1,57 mmol) 1-naftilizocijanata. Nakon 30 minuta miješanja reakcijske smjese pri istoj temperaturi, odsiše se izlučeni kristali sirovog produkta. Izolacija čistog 5-O-desozaminil-9-deokso-9-dihidro-9a-N-[N'-(1-naftil)karbamoil-γ-aminopropil]-9a-aza-9a-homo-325 eritronolida A provodi se kromatografijom preko stupca silikagela u sistemu otapala metilen-klorid : metanol : amonijak = 90 : 20 : 1,5.
MS(ES⁺)m/z = 803.

Primjer 16**5-O-Desozaminil-9-deokso-9-dihidro-9a-N-[N'-benzilkarbamoil-γ-aminopropil]-9a-aza-9a-homoeritronolid A**

U 25 ml toluena otopi se 1,00 g (1,57 mmol) 5-O-desozaminil-9-deokso-9-dihidro-9a-N-(γ-aminopropil)-9a-aza-9a-homoeritronolida A, te se pri sobnoj temperaturi doda oko 0,21 g (1,57 mmol) benzilizocijanata. Nakon 30 335 minuta miješanja reakcijske smjese pri istoj temperaturi, odsiše se izlučeni kristali sirovog produkta. Izolacija čistog 5-O-desozaminil-9-deokso-9-dihidro-9a-N-[N'-benzilkarbamoil-γ-aminopropil]-9a-aza-9a-homoeritronolida A provodi se kromatografijom preko stupca silikagela u sistemu otapala metilen-klorid : metanol : amonijak = 90 : 20 : 1,5.
MS(ES⁺)m/z = 767.

Primjer 17**5-O-Desozaminil-9-deokso-9-dihidro-9a-N-[N'-benziltiokarbamoil-γ-aminopropil]-9a-aza-9a-homoeritronolid A**

U 25 ml toluena otopi se 1,00 g (1,57 mmol) 5-O-desozaminil-9-deokso-9-dihidro-9a-N-(γ-aminopropil)-9a-aza-9a-homoeritronolida A, te se pri sobnoj temperaturi doda oko 0,24 g (1,57 mmol) benzilizotocijanata. Nakon 30 minuta miješanja reakcijske smjese pri istoj temperaturi, odsiše se izlučeni kristali sirovog produkta. Izolacija čistog 5-O-desozaminil-9-deokso-9-dihidro-9a-N-[N'-benziltiokarbamoil-γ-aminopropil]-9a-aza-9a-homoeritronolida A provodi se kromatografijom preko stupca silikagela u sistemu otapala metilen-klorid : metanol : amonijak = 90 : 20 : 1,5.
MS(ES⁺)m/z = 783.

Primjer 18**5-O-Desozaminil-9-deokso-9-dihidro-9a-N-[N'-(1-naftil)tiokarbamoil-γ-aminopropil]-9a-aza-9a-homoeritronolid A**

U 25 ml toluena otopi se 1,00 g (1,57 mmol) 5-O-desozaminil-9-deokso-9-dihidro-9a-N-(γ-aminopropil)-9a-aza-9a-homoeritronolida A, te se pri sobnoj temperaturi doda oko 0,29 g (1,57 mmol) 1-naftilizotocijanata. Nakon 30 minuta miješanja reakcijske smjese pri istoj temperaturi, odsiše se izlučeni kristali sirovog produkta. Izolacija čistog 5-O-desozaminil-9-deokso-9-dihidro-9a-N-[N'-(1-naftil)tiokarbamoil-γ-aminopropil]-9a-aza-9a-homo-365 eritronolida A provodi se kromatografijom preko stupca silikagela u sistemu otapala metilen-klorid : metanol : amonijak-90 : 20 : 1,5.
MS(ES⁺)m/z = 819.

Primjer 19**5-O-Desozaminil-9-deokso-9-dihidro-9a-N-[N'-(2-trifluormetilfenil)karbamoiI-γ-aminopropil]-9a-aza-9a-homoeritronolid A**

U 25 ml toluena otopi se 1,00 g (1,57 mmol) 5-O-desozaminil-9-deokso-9-dihidro-9a-N-(γ-aminopropil)-9a-aza-9a-homoeritronolida A, te se pri sobnoj temperaturi doda oko 0,30 g (1,57 mmol) 2-(trifluormetil)-375 fenilizocijanta. Nakon 30 minuta miješanja reakcijske smjese pri istoj temperaturi, odsiše se izlučeni kristali sirovog produkta. Izolacija čistog 5-O-desozaminil-9-deokso-9-dihidro-9a-N-[N'-(2-trifluormetilfenil)-karbamoiI-γ-aminopropil]-9a-aza-9a-homoeritronolida A provodi se kromatografijom preko stupca silikagela u sistemu otapala metilen-klorid : metanol : amonijak = 90 : 20 : 1,5.
MS(ES⁺)m/z = 821.

Primjer 20**5-O-Desozaminil-9-deokso-9-dihidro-9a-N-[N'-(3-fenilpropil)tiokarbamoil-γ-aminopropil]-9a-aza-9a-homoeritronolid A**

U 25 ml toluena otopi se 1,00 g (1,57 mmol) 5-O-desozaminil-9-deokso-9-dihidro-9a-N-(γ-aminopropil)-9a-aza-9a-homoeritronolida A, te se pri sobnoj temperaturi doda oko 0,28 g (1,57 mmol) 3-fenilpropilizotocijanta. Nakon 30

minuta miješanja reakcijske smjese pri istoj temperaturi, odsišu se izlučeni kristali sirovog produkta. Izolacija čistog 5-O-desozaminil-9-deokso-9-dihidro-9a-N-[N'-(3-fenilpropil)-tiokarbamoil-γ-aminopropil]-9a-aza-9a-homoeritronolida A provodi se kromatografijom preko stupca silikagela u sistemu otapala metilen-390 -klorid : metanol : amonijak = 90 : 20 : 1,5.

MS(ES^+) m/z = 811.

Primjer 21

5-O-Desozaminil-9-deokso-9-dihidro-9a-N-[(β-feniletil)tiokarbamoil-γ-aminopropil]-9a-aza-9a-homoeritronolid A

U 25 ml toluena otopi se 1,00 g (1,57 mmol) 5-O-desozaminil-9-deokso-9-dihidro-9a-N-(γ-aminopropil)-9a-aza-9a-homoeritronolida A, te se pri sobnoj temperaturi doda oko 0,26 g (1,57 mmol) β-feniletilizocijanata. Nakon 30 minuta miješanja reakcijske smjese pri istoj temperaturi, odsišu se izlučeni kristali sirovog produkta. Izolacija čistog 5-O-desozaminil-9-deokso-9-dihidro-9a-N-[N'-(β-feniletil)tiokarbamoil-γ-aminopropil]-9a-aza-9a-homoeritronolida A provodi se kromatografijom preko stupca silikagela u sistemu otapala metilen-klorid : metanol : amonijak = 90 : 20 : 1,5.

MS(ES^+) m/z = 797.

Primjer 22

5-O-Desozaminil-9-deokso-9-dihidro-9a-N-[N'-etoksikarbonilmetilkarbamoil-γ-aminopropil]-9a-aza-9a-homoeritronolid A

U 25 ml toluena otopi se 1,00 g (1,57 mmol) 5-O-desozaminil-9-deokso-9-dihidro-9a-N-(γ-aminopropil)-9a-aza-9a-homoeritronolida A, te se pri sobnoj temperaturi doda oko 0,20 g (1,57 mmol) etoksikarbonilmetilizocijanat. Nakon 30 minuta miješanja reakcijske smjese pri istoj temperaturi, odsišu se izlučeni kristali sirovog produkta. Izolacija čistog 5-O-desozaminil-9-deokso-9-dihidro-9a-N-[N'-etoksikarbonilmetilkarbamoil-γ-aminopropil]-9a-aza-9a-homoeritronolida A provodi se kromatografijom preko stupca silikagela u sistemu otapala metilen-klorid : metanol : amonijak = 90 : 20 : 1,5.

MS(ES^+) m/z = 763.

Primjer 23

5-O-Desozaminil-9-deokso-9-dihidro-9a-N-[N'-(2-naftil)karbamoil-γ-aminopropil]-9a-aza-9a-homoeritronolid A

U 25 ml toluena otopi se 1,00 g (1,57 mmol) 5-O-desozaminil-9-deokso-9-dihidro-9a-N-(γ-aminopropil)-9a-aza-9a-homoeritronolida A, te se pri sobnoj temperaturi doda oko 0,27 g (1,57 mmol) 2-naftilizocijanata. Nakon 30 minuta miješanja reakcijske smjese pri istoj temperaturi, odsišu se izlučeni kristali sirovog produkta. Izolacija čistog 5-O-desozaminil-9-deokso-9-dihidro-9a-N-[N'-(2-naftil)karbamoil-γ-aminopropil]-9a-aza-9a-homoeritronolida A provodi se kromatografijom preko stupca silikagela u sistemu otapala metilen-klorid : metanol : amonijak = 90 : 20 : 1,5.

MS(ES^+) m/z = 803.

Primjer 24

5-O-Desozaminil-9-deokso-9-dihidro-9a-N-[N'-(1-(1-naftil)etil)karbamoil-γ-aminopropil]-9a-aza-9a-homoeritronolid A

U 25 ml toluena otopi se 1,00 g (1,57 mmol) 5-O-desozaminil-9-deokso-9-dihidro-9a-N-(γ-aminopropil)-9a-aza-9a-homoeritronolida A, te se pri sobnoj temperaturi doda oko 0,31 g (1,57 mmol) 1-(1-naftil)etilizocijanata. Nakon 30 minuta miješanja reakcijske smjese pri istoj temperaturi, odsišu se izlučeni kristali sirovog produkta. Izolacija čistog 5-O-desozaminil-9-deokso-9-dihidro-9a-N-[N'-(1-(1-naftil)etil)karbamoil-γ-aminopropil]-9a-aza-9a-homoeritronolida A provodi se kromatografijom preko stupca silikagela u sistemu otapala metilen-klorid : metanol : amonijak = 90 : 20 : 1,5.

MS(ES^+) m/z = 831.

Primjer 25

5-O-Desozaminil-9-deokso-9-dihidro-9a-N-[N'-(3,4,5-trimetoksifenil)karbamoil-γ-aminopropil]-9a-aza-9a-homoeritronolid A

U 25 ml toluena otopi se 1,00 g (1,57 mmol) 5-O-desozaminil-9-deokso-9-dihidro-9a-N-(γ-aminopropil)-9a-aza-9a-homoeritronolida A, te se pri sobnoj temperaturi doda oko 0,33 g (1,57 mmol) 3,4,5-trimetoksifenilizocijanat. Nakon 30 minuta miješanja reakcijske smjese pri istoj temperaturi, odsišu se izlučeni kristali sirovog produkta. Izolacija čistog 5-O-desozaminil-9-deokso-9-dihidro-9a-N-[N'-(3,4,5-trimetoksifenil)karbamoil-γ-aminopropil]-9a-aza-9a-homoeritronolida A provodi se kromatografijom preko stupca silikagela u sistemu otapala metilen-klorid : metanol : amonijak = 90 : 20 : 1,5.

MS(ES^+) m/z = 843. 460

Primjer 26

5-O-Desozaminil-9-deokso-9-dihidro-9a-N-[N'-(2,4-diklorfenil)karbamoil- γ -aminopropil]-9a-aza-9a-homoeritronolid A

U 25 ml toluena otopi se 1,00 g (1,57 mmol) 5-O-desozaminil-9-deokso-9-dihidro-9a-N-(γ -ammopropil)-9a-aza-9a-homoeritronolida A, te se pri sobnoj temperaturi doda oko 0,33 g (1,57 mmol) 2,4-diklorfenilizocijanata. Nakon 30 minuta miješanja reakcijske smjese pri istoj temperaturi, odsiše se izlučeni kristali sirovog produkta. Izolacija čistog 5-O-desozaminil-9-deokso-9-dihidro-9a-N-[N'-(2,4-diklorfenil)karbamoil- γ -aminopropil]-9a-aza-9a-homoeritronolida A provodi se kromatografijom preko stupca silikagela u sistemu otapala metilen-klorid : 470 metanol : amonijak = 90 : 20 : 1,5.

MS(ES^+) m/z = 821.

Primjer 27

9-Deokso-9-dihidro-9a-N-[N'-(β -cijanoetil)-N'-izopropilkarbamoil- γ -aminopropil]-9a-aza-9a-homoeritromicin A

U 10,0 ml toluena otopi se 0,5 g (0,591 mmol) 9-deokso-9-dihidro-9a-N-[N'-(β -cijanoetil)- γ -aminopropil]-9a-aza-9a-homoeritromicina A, te se pri sobnoj temperaturi doda 0,06 g (0,591 mmol) izopropilizocijanata. Čisti 9-deokso-9-dihidro-9a-N-[N'-(β -cijanoetil)-N'-izopropilkarbamoil- γ -aminopropil]-9a-aza-9a-homoeritromicin A dobije se kromatografijom sirovog produkta preko stupca silikagela u sistemu otapala metilen-klorid : 485 metanol : amonijak = 90 : 9 : 1,5.

MS(ES^+) m/z = 931.

Primjer 28

9-Deokso-9-dihidro-9a-N-[N'-(β -cijanoetil)-N'-(1-naftil)karbamoil- γ -aminopropil]-9a-aza-9a-homoeritromicin A

U 10,0 ml toluena otopi se 0,5 g (0,591 mmol) 9-deokso-9-dihidro-9a-N-[N'-(β -cijanoetil)- γ -aminopropil]-9a-aza-9a-homoeritromicina A, te se pri sobnoj temperaturi doda 0,11 g (0,591 mmol) 1-naftilizocijanata. Čisti 9-deokso-9-dihidro-9a-N-[N'-(β -cijanoetil)-N'-(1-naftil)karbamoil- γ -aminopropil]-9a-aza-9a-homoeritromicin A dobije se kromatografijom sirovog produkta preko stupca silikagela u sistemu otapala metilen-klorid : metanol : amonijak = 90 : 9 : 1,5.

Primjer 29

9-Deokso-9-dihidro-9a-N-[N'-(β -cijanoetil)-N'-benzilkarbamoil- γ -aminopropil]-9a-aza-9a-homoeritromicin A

U 10,0 ml toluena otopi se 0,5 g (0,591 mmol) 9-deokso-9-dihidro-9a-N-[N'-(β -cijanoetil)- γ -aminopropil]-9a-aza-9a-homoeritromicina A, te se pri sobnoj temperaturi doda 0,08 g (0,591 mmol) benzilizocijanata. Čisti 9-deokso-9-dihidro-9a-N-[N'-(β -cijanoetil)-N'-benzilkarbamoil- γ -aminopropil]-9a-aza-9a-homoeritromicin A dobije se kromatografijom sirovog produkta preko stupca silikagela u sistemu otapala metilen-klorid : metanol : amonijak = 90 : 9 : 1,5.

MS(ES^+) m/z = 931.

Primjer 30

9-Deokso-9-dihidro-9a-N-[N'-(β -cijanoetil)-N'-benziltiokarbamoil- γ -aminopropil]-9a-aza-9a-homoeritromicin A

U 10,0 ml toluena otopi se 0,5 g (0,591 mmol) 9-deokso-9-dihidro-9a-N-[N'-(β -cijanoetil)- γ -aminopropil]-9a-aza-9a-homoeritromicina A, te se pri sobnoj temperaturi doda 0,09 g (0,591 mmol) benzilizotiocijanata. Čisti 9-deokso-9-dihidro-9a-N-[N'-(β -cijanoetil)-N'-benziltiokarbamoil- γ -aminopropil]-9a-aza-9a-homoeritromicin A dobije se kromatografijom sirovog produkta preko stupca silikagela u sistemu otapala metilen-klorid : metanol : amonijak = 90 : 9 : 1,5.

MS(ES^+) m/z = 995.

Primjer 31

9-Deokso-9-dihidro-9a-N-[N'-(β -cijanoetil)-N'-(1-naftil)tiokarbamoil- γ -aminopropil]-9a-aza-9a-homoeritromicin A

U 10,0 ml toluena otopi se 0,5 g (0,591 mmol) 9-deokso-9-dihidro-9a-N-[N'-(β -cijanoetil)- γ -aminopropil]-9a-aza-9a-homoeritromicina A, te se dokapa 0,12 g (0,591 mmol) benzilizocijanata pri sobnoj temperaturi. Čisti 9-deokso-9-dihidro-9a-N-[N'-(β -cijanoetil)-N'-(1-naftil)tiokarbamoil- γ -aminopropil]-9a-aza-9a-homoeritromicin A dobije se kromatografijom sirovog produkta preko stupca silikagela u sistemu otapala metilen-klorid : metanol : amonijak = 90 : 9 : 1,5.

MS(ES^+) m/z = 1029.

Primjer 32

9-Deokso-9-dihidro-9a-N-[N'-(β-cijanoetil)-N'-(2-trifluormetilfenil)karbamoil-γ-aminopropil]-9a-aza-9a-homoeritromicin A

- 5 U 10,0 ml toluena otopi se 0,5 g (0,591 mmol) 9-deokso-9-dihidro-9a-N-[N'-(β-cijanoetil)-γ-aminopropil]-9a-aza-9a-homoeritromicina A, te se pri sobnoj temperaturi doda 0,08 g (0,591 mmol) 2-(trifluormetil)fenilizocijanata. Čisti 9-deokso-9-dihidro-9a-N-[N'-(β-cijanoetil)-N'-(2-(trifluormetil)fenil-karbamoil)-γ-aminopropil]-9a-aza-9a-homoeritromicin A dobije se kromatografijom sirovog produkta preko stupca silikagela u sistemu otapala metilen-
- 10 klorid : metanol : amonijak = 90 : 9 : 1,5.
MS(ES⁺) m/z = 1033.

Primjer 33

9-Deokso-9-dihidro-9a-N-[N'-(β-cijanoetil)-N'-(3-fenilpropil)tiokarbamoil-γ-aminopropil]-9a-aza-9a-homoeritromicin A

- 15 U 10,0 ml toluena otopi se 0,5 g (0,591 mmol) 9-deokso-9-dihidro-9a-N-[N'-(β-cijanoetil)-γ-aminopropil]-9a-aza-9a-homoeritromicina A, te se pri sobnoj temperaturi doda 0,10 g (0,591 mmol) 3-fenilpropilizotocijanata. Čisti 9-deokso-9-dihidro-9a-N-[N'-(β-cijanoetil)-N'-(3-fenilpropil)tiokarbamoil-γ-aminopropil]-9a-aza-9a-homoeritromicin A dobije se kromatografijom sirovog produkta preko stupca silikagela u sistemu otapala 550 metilen-klorid : metanol : amonijak =
- 20 90 : 9 : 1,5.
MS (ES⁺) m/z = 1022.

Primjer 34

9-Deokso-9-dihidro-9a-N-[N'-(β-cijanoetil)-N'-(β-feniletil)tiokarbamoil-γ-aminopropil]-9a-aza-9a-homoeritromicin A

- 25 U 10,0 ml toluena otopi se 0,5 g (0,591 mmol) 9-deokso-9-dihidro-9a-N-[N'-(β-cijanoetil)-γ-aminopropil]-9a-aza-9a-homoeritromicina A, te se pri sobnoj temperaturi doda 0,10 g (0,591 mmol) β-feniletilizotocijanata. Čisti 9-deokso-9-dihidro-9a-N-[N'-(β-cijanoetil)-N'-(β-feniletil)tiokarbamoil-γ-aminopropil]-9a-aza-9a-homoeritromicin A dobije se kromatografijom sirovog produkta preko stupca silikagela u sistemu otapala metilen-klorid : metanol : amonijak = 90 : 9 : 1,5.
- 30 MS(ES⁺) m/z = 1008.

Primjer 35

9-Deokso-9-dihidro-9a-N-[N'-(β-cijanoetil)-N'-etoksikarbonilmetilkarbamoiI-γ-aminopropil]-9a-aza-9a-homoeritromicin A

- 35 U 10,0 ml toluena otopi se 0,5 g (0,591 mmol) 9-deokso-9-dihidro-9a-N-[N'-(β-cijanoetil)-γ-aminopropil]-9a-aza-9a-homoeritromicina A, te se dokapa 0,08 g (0,591 mmol) etoksikarbonilmetilizocijanata pri sobnoj temperaturi. Čisti 9-deokso-9-dihidro-9a-N-[N'-(β-cijanoetil)-N'-etoksikarbonilmetilkarbamoiI-γ-aminopropil]-9a-aza-9a-homoeritromicin A dobije se kromatografijom sirovog produkta preko stupca silikagela u sistemu 575 otapala metilen-
- 40 klorid : metanol : amonijak = 90 : 9 : 1,5.
MS (ES⁺) m/z = 974.

Primjer 36

9-Deokso-9-dihidro-9a-N-[N'-(β-cijanoetil)-N'-[1-(1-naftil)etil]karbamoiI-γ-aminopropil]-9a-aza-9a-homoeritromicin A

- 45 U 10,0 ml toluena otopi se 0,5 g (0,591 mmol) 9-deokso-9-dihidro-9a-N-[N'-(β-cijanoetil)-γ-aminopropil]-9a-aza-9a-homoeritromicina A, te se pri sobnoj temperaturi doda 0,11 g (0,591 mmol) 1-(1-naftil)etilizocijanta. Čisti 9-deokso-9-dihidro-9a-N-[N'-(β-cijanoetil)-N'-[1-(1-naftil)etil]karbamoiI-γ-aminopropil]-9a-aza-9a-homoeritromicin A dobije se kromatografijom sirovog produkta preko stupca silikagela u sistemu otapala metilen-klorid : metanol : amonijak = 90 : 9 : 1,5.
- 50 MS (ES⁺) m/z = 1042.

Primjer 37

9-Deokso-9-dihidro-9a-N-[N'-(β-cijanoetil)-N'-(3,4,5-trimetoksifenil)karbamoiI-γ-aminopropil]-9a-aza-9a-homoeritromicin A

- 55 U 10,0 ml toluena otopi se 0,5 g (0,591 mmol) 9-deokso-9-dihidro-9a-N-[N'-(β-cijanoetil)-γ-aminopropil]-9a-aza-9a-homoeritromicina A, te se pri sobnoj temperaturi doda 0,12 g (0,591 mmol) 3,4,5-trimetoksi-595 fenilizocijanta. Čisti 9-deokso-9-dihidro-9a-N-[N'-(β-cijanoetil)-N'-(3,4,5-trimetoksifenilkarbamoiI)-γ-amino-propil]-9a-aza-9a-
- 60

-homoeritromicin A dobije se kromatografijom sirovog produkta preko stupca silikagela u sistemu otapala metilen-klorid : metanol : amonijak = 90 : 9 : 1,5.
MS (ES^+) m/z = 1053.

5 Primjer 38

9-Deokso-9-dihidro-9a-N-[N'-(β -cijanoetil)-N'-(2-naftil)karbamoil- γ -aminopropil]-9a-aza-9a-homoeritromicin A

U 10,0 ml toluena otopi se 0,5 g (0,591 mmol) 9-deokso-9-dihidro-9a-N-[N'-(β -cijanoetil)- γ -aminopropil]-9a-aza-9a-homoeritromicina A, te se doda 0,11 g (0,591 mmol) 2-naftilizocijanat pri sobnoj temperaturi. Čisti 9-deokso-9-dihidro-9a-N-[N'-(β -cijanoetil)-N'-(2-naftil)karbamoil- γ -amino-propil]-9a-aza-9a-homoeritromicin A dobije se kromatografijom sirovog produkta preko stupca silikagela u sistemu otapala metilen-klorid : metanol : amonijak = 90 : 9 : 1,5.
MS(ES^+) m/z = 1014.

15 Primjer 39

9-Deokso-9-dihidro-9a-N-[N'-(β -cijanoetil)-N'-(2,4-diklorfenil)karbamoil- γ -aminopropil]-9a-aza-9a-homoeritromicin A

U 10,0 ml toluena otopi se 0,5 g (0,591 mmol) 9-deokso-9-dihidro-9a-N-[N'-(β -cijanoetil)- γ -aminopropil]-9a-aza-9a-homoeritromicina A, te se doda 0,11 g (0,591 mmol) 2,4-diklorfenilizocijanta pri sobnoj temperaturi. Čisti 9-deokso-9-dihidro-9a-N-[N'-(β -cijanoetil)-N'-(2,4-diklorfenil)karbamoil- γ -aminopropil]-9a-aza-9a-homoeritromicin A dobije se kromatografijom sirovog produkta preko stupca silikagela u sistemu otapala metilen-klorid : metanol : amonijak = 90 : 9 : 1,5.
MS (ES^+) m/z = 1033.

25 Primjer 40

5-O-Desozaminil-9-deokso-9-dihidro-9a-N-[N'-(β -cijanoetil)-N'-izopropilkarbamoil- γ -aminopropil]-9a-aza-9a-homoeritronolid A

U 10 ml toluena otopi se 0,5 g (0,728 mmol) 5-O-desozaminil-9-deokso-9-dihidro-9a-N-[N'-(β -cijanoetil)- γ -aminopropil]-9a-aza-9a-homoeritronolida A, te se doda oko 0,06 g (0,728 mmol) izopropilizocijanta pri sobnoj temperaturi. Nakon 30 minuta miješanja reakcijske smjese pri istoj temperaturi, odsiše se izlučeni kristali sirovog produkta. Izolacija čistog 5-O-desozaminil-9-deokso-9-dihidro-9a-N-[N'-(β -cijanoetil)-N'-izopropilkarbamoil- γ -aminopropil]-9a-aza-9a-homoeritronolida A provodi se kromatografijom preko stupca silikagela u sistemu otapala metilen-klorid : metanol : amonijak = 90 : 20 : 1,5.
MS (ES^+) m/z = 772.

40 Primjer 41

5-O-Desozaminil-9-deokso-9-dihidro-9a-N-[N'-(β -cijanoetil)-N'-(1-naftil)karbamoil- γ -aminopropil]-9a-aza-9a-homoeritronolid A

U 10 ml toluena otopi se 0,5 g (0,728 mmol) 5-O-desozaminil-9-deokso-9-dihidro-9a-N-[N'-(β -cijanoetil)- γ -aminopropil]-9a-aza-9a-homoeritronolida A, te se doda oko 0,12 g (0,728 mmol) 1-naftilizocijanta pri sobnoj temperaturi. Nakon 30 minuta miješanja reakcijske smjese pri istoj temperaturi, odsiše se izlučeni kristali sirovog produkta. Izolacija čistog 5-O-desozaminil-9-deokso-9-dihidro-9a-N-[N'-(β -cijanoetil)-N'-(1-naftil)karbamoil- γ -aminopropil]-9a-aza-9a-homoeritronolida A provodi se kromatografijom preko stupca 645 silikagela u sistemu otapala metilen-klorid : metanol : amonijak = 90 : 20 : 1,5.
MS (ES^+) m/z = 856.

50 Primjer 42

5-O-Desozaminil-9-deokso-9-dihidro-9a-N-[N'-(β -cijanoetil)-N'-benzilkarbamoil- γ -aminopropil]-9a-aza-9a-homoeritronolid A

U 10 ml toluena otopi se 0,5 g (0,728 mmol) 5-O-desozaminil-9-deokso-9-dihidro-9a-N-[N'-(β -cijanoetil)- γ -aminopropil]-9a-aza-9a-homoeritronolida A, te se doda oko 0,10 g (0,728 mmol) benzilizocijanta pri sobnoj temperaturi. Nakon 30 minuta miješanja reakcijske smjese pri istoj temperaturi, odsiše se izlučeni kristali sirovog produkta. Izolacija čistog 5-O-desozaminil-9-deokso-9-dihidro-9a-N-[N'-(β -cijanoetil)-N'-benzilkarbamoil- γ -aminopropil]-9a-aza-9a-homoeritronolida A provodi se kromatografijom preko stupca silikagela u sistemu otapala metilen-klorid : metanol : amonijak = 90 : 20 : 1,5.
MS (ES^+) m/z = 820.

Primjer 43

5-O-Desozaminil-9-deokso-9-dihidro-9a-N-[N'-(β-cijanoetil)-N'-benziltiokarbamoil-γ-aminopropil]-9a-aza-9a-homoeritronolid A

- 5 U 10 ml toluena otopi se 0,5 g (0,728 mmol) 5-O-desozaminil-9-deokso-9-dihidro-9a-N-[N'-(β-cijanoetil)-γ-aminopropil]-9a-aza-9a-homoeritronolida A, te se doda oko 0,11 g (0,728 mmol) benzilizotiocijanta pri sobnoj temperaturi. Nakon 30 minuta miješanja reakcijske smjese pri istoj temperaturi, odsišu se izlučeni kristali sirovog produkta. Izolacija čistog 5-O-desozaminil-9-deokso-9-dihidro-9a-N-[N'-(β-cijanoetil)-N'-benzil-tiokarbamoil-γ-aminopropil]-9a-aza-9a-homoeritronolida A provodi se kromatografijom preko stupca silikagela u sistemu otapala metilen-klorid : metanol : amonijak = 90 : 20 : 1,5.
- 10 MS(ES⁺)m/z = 835.

Primjer 44

5-O-Desozaminil-9-deokso-9-dihidro-9a-N-[N'-(β-cijanoetil)-N'-(2-naftil)tiokarbamoil-γ-aminopropil]-9a-aza-9a-homoeritronolid A

- 15 U 10 ml toluena otopi se 0,5 g (0,728 mmol) 5-O-desozaminil-9-deokso-9-dihidro-9a-N-[N'-(β-cijanoetil)-γ-aminopropil]-9a-aza-9a-homoeritronolida A, te se doda oko 0,14 g (0,728 mmol) 2-naftilizotiocijanta pri sobnoj temperaturi. Nakon 30 minuta miješanja reakcijske smjese pri istoj temperaturi, odsišu se izlučeni kristali sirovog produkta. Izolacija čistog 5-O-desozaminil-9-deokso-9-dihidro-9a-N-[N'-(β-cijanoetil)-N'-(1-naftil)-tiokarbamoil-γ-aminopropil]-9a-aza-9a-homoeritronolida A provodi se kromatografijom preko stupca silikagela 685 u sistemu otapala metilen-klorid : metanol : amonijak = 90 : 20 : 1,5.
- 20 MS(ES⁺)m/z = 872.

Primjer 45

5-O-Desozaminil-9-deokso-9-dihidro-9a-N-[N'-(β-cijanoetil)-N'-(2-trifluormetilfenil)karbamoil-γ-aminopropil]-9a-aza-9a-homoeritronolid A

- 25 U 10 ml toluena otopi se 0,5 g (0,728 mmol) 5-O-desozaminil-9-deokso-9-dihidro-9a-N-[N'-(β-cijanoetil)-γ-aminopropil]-9a-aza-9a-homoeritronolida A, te se doda oko 0,14 g (0,728 mmol) 2-(trifluormetil)fenilizocijanat pri sobnoj temperaturi. Nakon 30 minuta miješanja reakcijske smjese pri istoj temperaturi, odsišu se izlučeni kristali sirovog produkta. Izolacija čistog 5-O-desozaminil-9-deokso-9-dihidro-9a-N-[N'-(β-cijanoetil)-N'-(2-trifluormetilfenil)karbamoil-γ-aminopropil]-9a-aza-9a-homoeritronolida A provodi se kromatografijom preko stupca silikagela u sistemu otapala metilen-klorid : metanol : amonijak = 90 : 20 : 1,5.
- 30 MS(ES⁺)m/z = 873.
- 35

Primjer 46

5-O-Desozaminil-9-deokso-9-dihidro-9a-N-[N'-(β-cijanoetil)-N'-(3-fenilpropil)tiokarbamoil-γ-aminopropil]-9a-aza-9a-homoeritronolid A

- 40 U 10 ml toluena otopi se 0,5 g (0,728 mmol) 5-O-desozaminil-9-deokso-9-dihidro-9a-N-[N'-(β-cijanoetil)-γ-aminopropil]-9a-aza-9a-homoeritronolida A, te se doda oko 0,13 g (0,728 mmol) 3-fenilpropilizotiocijanta pri sobnoj temperaturi. Nakon 30 minuta miješanja reakcijske smjese pri istoj temperaturi, odsišu se izlučeni kristali sirovog produkta. Izolacija čistog 5-O-desozaminil-9-deokso-9-dihidro-9a-N-[N'-(β-cijanoetil)-N'-(3-fenilpropil)tiokarbamoil-γ-aminopropil]-9a-aza-9a-homoeritronolida A provodi se kromatografijom preko stupca silikagela u sistemu otapala metilen-klorid : metanol : amonijak = 90 : 20 : 1,5.
- 45 MS (ES⁺) m/z = 864.

Primjer 47

5-O-Desozaminil-9-deokso-9-dihidro-9a-N-[N'-(β-cijanoetil)-N'-(β-feniletil)tiokarbamoil-γ-aminopropil]-9a-aza-9a-homoeritronolid A

- 50 U 10 ml toluena otopi se 0,5 g (0,728 mmol) 5-O-desozaminil-9-deokso-9-dihidro-9a-N-[N'-(β-cijanoetil)-γ-aminopropil]-9a-aza-9a-homoeritronolida A, te se doda oko 0,12 g (0,728 mmol) β-feniletilizotiocijanta pri sobnoj temperaturi. Nakon 30 minuta miješanja reakcijske smjese pri istoj temperaturi, odsišu se izlučeni kristali sirovog produkta. Izolacija čistog 5-O-desozaminil-9-deokso-9-dihidro-9a-N-[N'-(β-cijanoetil)-N'-(β-feniletil)tiokarbamoil-γ-aminopropil]-9a-aza-9a-homoeritronolida A provodi se kromatografijom preko stupca 725 silikagela u sistemu otapala metilen-klorid : metanol : amonijak = 90 : 20 : 1,5.
- 55 MS (ES⁺) m/z = 850.
- 60

Primjer 48

5-O-Desozaminil-9-deokso-9-dihidro-9a-N-[N'-(β-cijanoetil)-N'-etoksikarbonilmetilkarbamoil-γ-aminopropil]-9a-aza-9a-homoeritronolid A

- 5 U 10 ml toluena otopi se 0,5 g (0,728 mmol) 5-O-desozaminil-9-deokso-9-dihidro-9a-N-[N'-(β-cijanoetil)-γ-aminopropil]-9a-aza-9a-homoeritronolida A, te se doda oko 0,09 g (0,728 mmol) etoksikarbonilmetilizocijanta pri sobnoj temperaturi. Nakon 30 minuta miješanja reakcijske smjese pri istoj temperaturi, odsišu se izlučeni kristali sirovog produkta. Izolacija čistog 5-O-desozaminil-9-deokso-9-dihidro-9a-N-[N'-(β-cijanoetil)-N'-etoksikarbonilmetilkarbamoil-γ-aminopropil]-9a-aza-9a-homoeritronolida A provodi se kromatografijom preko stupca silikagela u sistemu otapala metilen-klorid : metanol: amonijak = 90 : 20 : 1,5.
- 10 MS(ES⁺) m/z = 816.

Primjer 49

5-O-Desozaminil-9-deokso-9-dihidro-9a-N-[N'-(β-cijanoetil)-N'-(2-naftil)karbamoil-γ-aminopropil]-9a-aza-9a-homoeritronolid A

- 20 U 10 ml toluena otopi se 0,5 g (0,728 mmol) 5-O-desozaminil-9-deokso-9-dihidro-9a-N-[N'-(β-cijanoetil)-γ-aminopropil]-9a-aza-9a-homoeritronolida A, te se doda oko 0,12 g (0,728 mmol) 2-naftilizocijanta pri sobnoj temperaturi. Nakon 30 minuta miješanja reakcijske smjese pri istoj temperaturi, odsišu se izlučeni kristali sirovog produkta. Izolacija čistog 5-O-desozaminil-9-deokso-9-dihidro-9a-N-[N'-(β-cijanoetil)-N'-(2-naftil)-karbamoil-γ-aminopropil]-9a-aza-9a-homoeritronolida A provodi se kromatografijom preko stupca silikagela u sistemu otapala metilen-klorid : metanol: amonijak = 90 : 20 : 1,5.
- MS (ES⁺) m/z = 856.

Primjer 50

5-O-Desozaminil-9-deokso-9-dihidro-9a-N-[N'-(β-cijanoetil)-N'-[1-(1-naftil)etil]karbamoil-γ-aminopropil]-9a-aza-9a-homoeritronolid A

- 30 U 10 ml toluena otopi se 0,5 g (0,728 mmol) 5-O-desozaminil-9-deokso-9-dihidro-9a-N-[N'-(β-cijanoetil)-γ-aminopropil]-9a-aza-9a-homoeritronolida A, te se doda oko 0,14 g (0,728 mmol) 1-(1-naftil)etilizocijanta pri sobnoj temperaturi. Nakon 30 minuta miješanja reakcijske smjese pri istoj temperaturi, odsišu se izlučeni kristali sirovog produkta. Izolacija čistog 5-O-desozaminil-9-deokso-9-dihidro-9a-N-[N'-(β-cijanoetil)-N'-[1-(1-naftil)etilkarbamoil]-γ-aminopropil]-9a-aza-9a-homoeritronolida A provodi se kromatografijom preko stupca silikagela u sistemu otapala metilen-klorid : metanol: amonijak = 90 : 20 : 1,5.
- 35 MS (ES⁺) m/z = 884.

Primjer 51

5-O-Desozaminil-9-deokso-9-dihidro-9a-N-[N'-(β-cijanoetil)-N'-(3,4,5-trimetoksifenil)karbamoil-γ-aminopropil]-9a-aza-9a-homoeritronolid A

- 40 U 10 ml toluena otopi se 0,5 g (0,728 mmol) 5-O-desozaminil-9-deokso-9-dihidro-9a-N-[N'-(β-cijanoetil)-γ-aminopropil]-9a-aza-9a-homoeritronolida A, te se doda oko 0,15 g (0,728 mmol) 3,4,5-trimetoksifenilizocijanta pri sobnoj temperaturi. Nakon 30 minuta miješanja reakcijske smjese pri istoj temperaturi, odsišu se izlučeni kristali sirovog produkta. Izolacija čistog 5-O-desozaminil-9-deokso-9-dihidro-9a-N-[N'-(β-cijanoetil)-N'-(3,4,5-trimetoksifenil)karbamoil-γ-aminopropil]-9a-aza-9a-homoeritronolida A provodi se kromatografijom preko stupca silikagela u sistemu otapala metilen-klorid : metanol: amonijak = 90 : 20 : 1,5.
- 45 MS (ES⁺) m/z = 896.

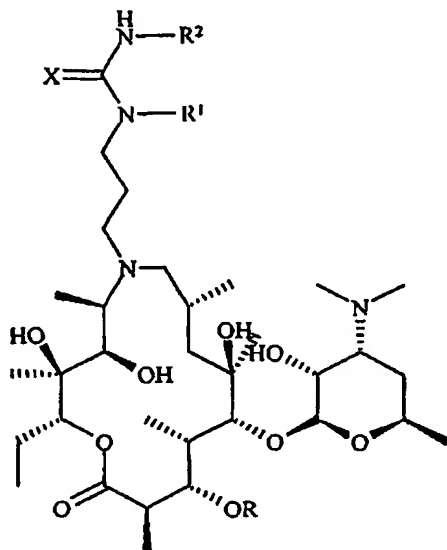
Primjer 52

5-O-Desozaminil-9-deokso-9-dihidro-9a-N-[N'-(β-cijanoetil)-N'-(2,4-diklorfenil)karbamoil-γ-aminopropil]-9a-aza-9a-homoeritronolid A

- 50 U 10 ml toluena otopi se 0,5 g (0,728 mmol) 5-O-desozaminil-9-deokso-9-dihidro-9a-N-[N'-(β-cijanoetil)-γ-aminopropil]-9a-aza-9a-homoeritronolida A, te se doda oko 0,14 g (0,728 mmol) 2,4-diklorfenilizocijanta pri sobnoj temperaturi. Nakon 30 minuta miješanja reakcijske smjese pri istoj temperaturi, odsišu se izlučeni kristali sirovog produkta. Izolacija čistog 5-O-desozaminil-9-deokso-9-dihidro-9a-N-[N'-(β-cijanoetil)-N'-(2,4-diklorfenil)karbamoil-γ-aminopropil]-9a-aza-9a-homoeritronolida A provodi se kromatografijom preko stupca silikagela u sistemu otapala metilen-klorid : metanol: amonijak = 90 : 20 : 1,5.
- 55 MS (ES⁺) m/z = 874.

PATENTNI ZAHTJEVI

1. N" Supstituirani 9a-N-(N'-karbamoil- γ -aminopropil), 9a-N-(N'-tiokarbamoil- γ -aminopropil), 9a-N-[N'-(β -cijanoetil)-N'-karbamoil- γ -aminopropil] i 9a-N-[N'-(β -cijanoetil)-N'-tiokarbamoil- γ -aminopropil] derivati 9-deokso-9-dihidro-9a-aza-9a-homoeritromicina A i 5-O-desozaminil-9-deokso-9-dihidro-9a-aza-9a-homoeritronolida A opće formule 1,



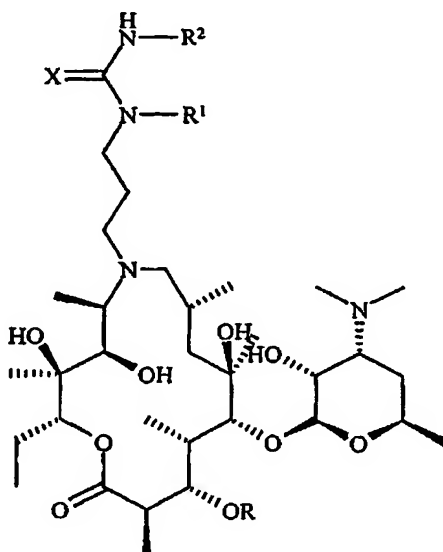
1

gdje R ima značenje H ili kladinozilnog ostatka, R ima značenje H ili β -cijanoetilnog ostatka, R ima značenje izopropilnog, 1-naftilnog, 2-naftilnog, benzilnog, 2-(trifluorometil)fenilnog, 3-fenilpropilnog, β -feniletilnog, etoksikarbonilmetilnog, 1-(1-naftil)etilnog, 3,4,5-trimetoksifenilnog i 2,4-diklorfenilnog ostatka, a X ima značenje O ili S i njihove prihvatljive adicione soli s anorganskim ili organskim kiselinama.

2. Supstanciju prema zahtjevu 1, naznačenu time, da R ima značenje kladinozilnog ostatka, R¹ ima značenje H, R² ima značenje izopropilne grupe, a X ima značenje O.
3. Supstanciju prema zahtjevu 1, naznačenu time, da R ima značenje kladinozilnog ostatka, R¹ ima značenje H, R² ima značenje 1-naftilne grupe, a X ima značenje O.
4. Supstanciju prema zahtjevu 1, naznačenu time, da R ima značenje kladinozilnog ostatka, R¹ ima značenje H, R² ima značenje grupe 2-naftilne grupe, a X ima značenje O.
5. Supstanciju prema zahtjevu 1, naznačenu time, da R ima značenje kladinozilnog ostatka, R¹ ima značenje H, R ima značenje benzilne grupe, a X ima značenje O.
6. Supstanciju prema zahtjevu 1, naznačenu time, da R ima značenje kladinozilnog ostatka, R¹ ima značenje H, R² ima značenje 2-(trifluorometil)fenilne grupe, a X ima značenje O.
7. Supstanciju prema zahtjevu 1, naznačenu time, da R ima značenje kladinozilnog ostatka, R¹ ima značenje H, R² ima značenje 3-fenilpropilne grupe, a X ima značenje S.
8. Supstanciju prema zahtjevu 1, naznačenu time, da R ima značenje kladinozilnog ostatka, R¹ ima značenje H, R" ima značenje β -feniletilne grupe, a X ima značenje S.
9. Supstanciju prema zahtjevu 1, naznačenu time, da R ima značenje kladinozilnog ostatka, R¹ ima značenje H, R² ima značenje etoksikarbonilmetilne grupe, a X ima značenje O.
10. Supstanciju prema zahtjevu 1, naznačenu time, da R ima značenje kladinozilnog ostatka, R¹ ima značenje H, R² ima značenje 1-(1-naftil)etilne grupe, a X ima značenje O.
11. Supstanciju prema zahtjevu 1, naznačenu time, da R ima značenje kladinozilnog ostatka, R¹ ima značenje H, R² ima značenje 3,4,5-trimetoksifenilne grupe, a X ima značenje O.
12. Supstanciju prema zahtjevu 1, naznačenu time, da R ima značenje kladinozilnog ostatka, R¹ ima značenje H, R² ima značenje 2,4-diklorfenilne grupe, a X ima značenje O.
13. Supstanciju prema zahtjevu 1, naznačenu time, da R ima značenje kladinozilnog ostatka, R¹ ima značenje H, R² ima značenje benzilne grupe, a X ima značenje S.
14. Supstanciju prema zahtjevu 1, naznačenu time, da R ima značenje kladinozilnog ostatka, R¹ ima značenje H, R² ima značenje 1-naftilne grupe, a X ima značenje S.
15. Supstanciju prema zahtjevu 1, naznačenu time, da R ima značenje kladinozilnog ostatka, R¹ ima značenje β -cijanoetilnog ostatka, R² ima značenje izopropilne grupe, a X ima značenje O.
16. Supstanciju prema zahtjevu 1, naznačenu time, da R ima značenje kladinozilnog ostatka, R¹ ima značenje β -cijanoetilnog ostatka, R² ima značenje 1-naftilne grupe, a X ima značenje O.

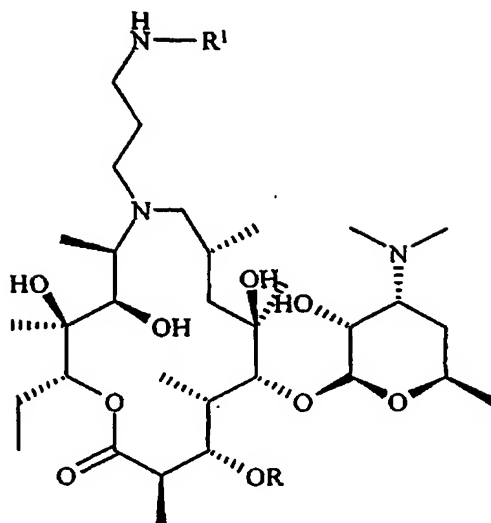
17. Supstanciju prema zahtjevu 1, naznačenu time, da R ima značenje kladinozilnog ostatka, R¹ ima značenje β-cijanoetilnog ostatka, R² ima značenje 2-naftilne grupe, a X ima značenje O.
18. Supstanciju prema zahtjevu 1, naznačenu time, da R ima značenje kladinozilnog ostatka, R¹ ima značenje β-cijanoetilnog ostatka, R² ima značenje benzilne grupe, a X ima značenje O.
- 5 19. Supstanciju prema zahtjevu 1, naznačenu time, da R ima značenje kladinozilnog ostatka, R¹ ima značenje β-cijanoetilnog ostatka, R² ima značenje 2-(trifluormetil)fenilne grupe, a X ima značenje O.
20. Supstanciju prema zahtjevu 1, naznačenu time, da R ima značenje kladinozilnog ostatka, R¹ ima značenje β-cijanoetilnog ostatka, R² ima značenje 3-fenilpropilne grupe, a X ima značenje S.
21. Supstanciju prema zahtjevu 1, naznačenu time, da R ima značenje kladinozilnog ostatka, R¹ ima značenje β-cijanoetilnog ostatka, R² ima značenje β-feniletilne grupe, a X ima značenje S.
- 10 22. Supstanciju prema zahtjevu 1, naznačenu time, da R ima značenje kladinozilnog ostatka, R¹ ima značenje β-cijanoetilnog ostatka, R² ima značenje etoksikarbonilmetilne grupe, a X ima značenje O.
23. Supstanciju prema zahtjevu 1, naznačenu time, da R ima značenje kladinozilnog ostatka, R¹ ima značenje β-cijanoetilnog ostatka, R² ima značenje 1-(1-naftil)etilne grupe, a X ima značenje O.
- 15 24. Supstanciju prema zahtjevu 1, naznačenu time, da R ima značenje kladinozilnog ostatka, R¹ ima značenje β-cijanoetilnog ostatka, R² ima značenje 3,4,5-trimetoksifenilne grupe, a X ima značenje O.
25. Supstanciju prema zahtjevu 1, naznačenu time, da R ima značenje kladinozilnog ostatka, R¹ ima značenje β-cijanoetilnog ostatka, R² ima značenje 2,4-diklorfenilne grupe, a X ima značenje O.
- 20 26. Supstanciju prema zahtjevu 1, naznačenu time, da R ima značenje kladinozilnog ostatka, R¹ ima značenje β-cijanoetilnog ostatka, R² ima značenje benzil grupe, a X ima značenje S.
27. Supstanciju prema zahtjevu 1, naznačenu time, da R ima značenje kladinozilnog ostatka, R¹ ima značenje β-cijanoetilnog ostatka, R² ima značenje 1-naftilne grupe, a X ima značenje S.
28. Supstanciju prema zahtjevu 1, naznačenu time, da R i R¹ imaju značenje H, R² ima značenje izopropilne grupe, a X ima značenje O.
- 25 29. Supstanciju prema zahtjevu 1, naznačenu time, da R i R¹ imaju značenje H, R² ima značenje 1-naftilne grupe, a X ima značenje O.
30. Supstanciju prema zahtjevu 1, naznačenu time, da R i R¹ imaju značenje H, R² ima značenje 2-naftilne 865 grupe, a X ima značenje O.
31. Supstanciju prema zahtjevu 1, naznačenu time, da R i R¹ imaju značenje H, R² ima značenje benzilne grupe, a X ima značenje O.
- 30 32. Supstanciju prema zahtjevu 1, naznačenu time, da R i R¹ imaju značenje H, R² ima značenje 2-(trifluormetil)fenilne grupe, a X ima značenje O.
33. Supstanciju prema zahtjevu 1, naznačenu time, da R i R¹ imaju značenje H, R² ima značenje 3-fenilpropilne grupe, a X ima značenje S.
- 35 34. Supstanciju prema zahtjevu 1, naznačenu time, da R i R¹ imaju značenje H, R² ima značenje β-feniletilne grupe, a X ima značenje S.
35. Supstanciju prema zahtjevu 1, naznačenu time, da R i R¹ imaju značenje H, R² ima značenje etoksikarbonilmetilne grupe, a X ima značenje O.
36. Supstanciju prema zahtjevu 1, naznačenu time, da R i R¹ imaju značenje H, R² ima značenje 1-(1-naftil)etilne grupe, a X ima značenje O.
37. Supstanciju prema zahtjevu 1, naznačenu time, da R i R¹ imaju značenje H, R² ima značenje 3,4,5-trimetoksifenilne grupe, a X ima značenje O.
38. Supstanciju prema zahtjevu 1, naznačenu time, da R i R¹ imaju značenje H, R² ima značenje 2,4-diklorfenilne grupe, a X ima značenje O.
- 45 39. Supstanciju prema zahtjevu 1, naznačenu time, da R i R¹ imaju značenje H, R² ima značenje benzilne grupe, a X ima značenje S.
40. Supstanciju prema zahtjevu 1, naznačenu time, da R i R¹ imaju značenje H, R² ima značenje 1-naftilne grupe, a X ima značenje S.
41. Supstanciju prema zahtjevu 1, naznačenu time, da R ima značenje H, R¹ ima značenje β-cijanoetilnog ostatka, a R² ima značenje izopropilne grupe, a X ima značenje O.
- 50 42. Supstanciju prema zahtjevu 1, naznačenu time, da R ima značenje H, R¹ ima značenje β-cijanoetilnog ostatka, R² ima značenje 1-naftilne grupe, a X ima značenje O.
43. 890 43. Supstanciju prema zahtjevu 1, naznačenu time, da R ima značenje H, R¹ ima značenje β-cijanoetilnog ostatka, R² ima značenje 2-naftilne grupe, a X ima značenje O.
- 55 44. Supstanciju prema zahtjevu 1, naznačenu time, da R ima značenje H, R¹ ima značenje β-cijanoetilnog ostatka, R² ima značenje benzilne grupe, a X ima značenje O.
45. Supstanciju prema zahtjevu 1, naznačenu time, da R ima značenje H, R¹ ima značenje β-cijanoetilnog 895 ostatka, R² ima značenje 2-(trifluormetil)fenilne grupe, a X ima značenje O.
46. Supstanciju prema zahtjevu 1, naznačenu time, da R ima značenje H, R¹ ima značenje β-cijanoetilnog ostatka, R² ima značenje 3-fenilpropilne grupe, a X ima značenje S.
- 60 47. Supstanciju prema zahtjevu 1, naznačenu time, da R ima značenje H, R¹ ima značenje β-cijanoetilnog ostatka, R² ima značenje β-feniletilne grupe, a X ima značenje S.

48. Supstanciju prema zahtjevu 1, naznačenu time, da R ima značenje H, R^1 ima značenje β -cijanoetilnog ostatka, R^2 ima značenje etoksikarbonilmetilne grupe, a X ima značenje O.
49. Supstanciju prema zahtjevu 1, naznačenu time, da R ima značenje H, R^1 ima značenje β -cijanoetilnog ostatka, R^2 ima značenje 1-(1-naftil)etilne grupe, a X ima značenje O.
50. Supstanciju prema zahtjevu 1, naznačenu time, da R ima značenje H, R^1 ima značenje β -cijanoetilnog ostatka, R^2 ima značenje 3,4,5-trimetoksifenilne grupe, a X ima značenje O.
51. Supstanciju prema zahtjevu 1, naznačenu time, da R ima značenje H, R^1 ima značenje β -cijanoetilnog ostatka, R^2 ima značenje 2,4-diklorfenilne grupe, a X ima značenje O.
52. Supstanciju prema zahtjevu 1, naznačenu time, da R ima značenje H, R^1 ima značenje β -cijanoetilne skupine, R^2 ima značenje benzilne grupe, a X ima značenje S.
53. Supstanciju prema zahtjevu 1, naznačenu time, da R ima grupe značenje H, R^1 ima značenje β -cijanoetilne skupine, R^2 ima značenje 1-naftilne grupe, a X ima značenje S.
54. Postupak za pripravu N'' supstituiranih 9a-N-(N' -karbamoil- γ -aminopropil), 9a-N-(N' -tiokarbamoil- γ -aminopropil), 9a-N-[N' -(β -cijanoetil)- N' -karbamoil- γ -aminopropil] i 9a-N-[N' -(β -cijanoetil)- N' -tiokarbamoil- γ -aminopropil] derivata 9-deokso-9-dihidro-9a-aza-9a-homoeritromicina A i 5-O-desozaminil-9-deokso-9-dihidro-9a-aza-9a-homoeritronolida A opće formule 1,



1

u kojoj R ima značenje H ili kladinozilnog ostatka, R^1 ima značenje H ili β -cijanoetilnog ostatka, R^2 ima značenje izopropilnog, 1-naftilnog, 2-naftilnog, benzilnog, 2-(trifluormetil)fenilnog, 3-fenilpropilnog, β -feniletilnog, etoksikarbonilmetilnog, 1-(1-naftil)etilnog, 3,4,5-trimetoksifenilnog i 2,4-diklorfenilnog ostatka, a X ima značenje O ili S, naznačen time da se 9a-N-(γ -aminopropil) i 9a-N-[N' -(β -cijanoetil)- γ -aminopropil] derivati 9-deokso-9-dihidro-9a-aza-9a-homoeritromicina A i 5-O-desozaminil-9-deokso-9-dihidro-9a-aza-9a-homoeritronolida A opće formule 2,



u kojoj R ima značenje H ili kladinozilnog ostatka, a R¹ ima značenje H ili β-cijanoetilne grupe, podvrgnu reakciji s izocijanatima i izotocijanatima opće formule 3,



3

u kojoj R² ima značenje izopropilnog, 1-naftilnog, 2-naftilnog, benzilnog, 2-(trifluormetil)fenilnog, 3-fenilpropilnog, β-feniletilnog, etoksikarbonil-metilnog, 1-(1-naftil)etilnog, 3,4,5-trimetoksifenilnog i 2,4-diklorfenilnog ostatka, a X ima značenje O ili S, u toluenu, ksilenu ili nekom drugom aprotičnom otapalu, pri temperaturi od 0° do 110°C.

55. Farmaceutske kompozicije, naznačene time, da uključuju farmaceutski prihvatljiv nosač i antibakterijsku efektivnu količinu supstancija naznačenih prema patentnom zahtjevu 1.
56. Supstancija prema bilo kojem od zahtjeva 1-51, naznačena time, koristi se za pripravu farmaceutskih pripravaka za tretiranje bakterijskih infekcija.